

**SYSTEMATIC REVIEW: HUBUNGAN
IMMUNOGLOBULIN MACROGLOBULIN (IgM) DAN
IMMUNOGLOBULIN GAMA (IgG) DENGAN
TROMBOSITOPENIA PADA PENYAKIT DEMAM
TIFOID**

NASKAH PUBLIKASI



**Disusun oleh:
Handayani
1611304039**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2020**

***SYSTEMATIC REVIEW: HUBUNGAN
IMMUNOGLOBULIN MACROGLOBULIN (IgM) DAN
IMMUNOGLOBULIN GAMA (IgG) DENGAN
TROMBOSITOPENIA PADA PENYAKIT DEMAM
TIFOID***

NASKAH PUBLIKASI

Diajukan Guna Melengkapi Sebagian Syarat Mencapai Gelar
Sarjana Terapan Kesehatan
Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah
Yogyakarta



**Disusun oleh:
Handayani
1611304039**

**PROGRAM STUDI SARJANA TERAPAN
TEKNOLOGI LABORATORIUM MEDIS
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS 'AISYIYAH
YOGYAKARTA
2020**

**SYSTEMATIC REVIEW: HUBUNGAN IMMUNOGLOBULIN
MACROGLOBULIN (IgM) DAN IMMUNOGLOBULIN GAMA (IgG)
DENGAN TROMBOSITOPENI PADA PENYAKIT DEMAM TIFOID**

NASKAH PUBLIKASI

**Disusun oleh:
HANDAYANI
1611304039**

Telah Memenuhi Persyaratan dan Disetujui Untuk Dipublikasikan

Program Studi Teknologi Laboratorium Medis
Fakultas Ilmu Kesehatan
di Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

Oleh:

Pembimbing : NAZULA RAHMA SHAFRIANI, S.Si., M.Biomed
14 November 2020 11:47:19



SYSTEMATIC REVIEW: HUBUNGAN IMMUNOGLOBULIN MACROGLOBULIN (IgM) DAN IMMUNOGLOBULIN GAMA (IgG) DENGAN TROMBOSITOPENIA PADA PENYAKIT DEMAM TIFOID¹⁾

Handayani²⁾, Nazula Rahma Shafriani³⁾

ABSTRAK

Latar Belakang: Demam tifoid merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Diagnosis terhadap penyakit ini dibuat berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan penunjang, termasuk pemeriksaan laboratorium. Diagnosis demam tifoid meliputi: pemeriksaan darah tepi, pemeriksaan serologis (uji widal, Tubex, Typhidot), kultur dengan cara isolasi kuman, dan pemeriksaan molekuler, seperti *Polimerase Chain Reaction* (PCR). Respon imun yang khas dimulai dengan peningkatan antibodi IgM terhadap antigen yang menstimulasi (imunogen), fase ini diikuti dengan produksi antibodi IgG terhadap antigen. Selain pemeriksaan serologi, pemeriksaan trombosit juga digunakan sebagai pendukung diagnosis dalam kasus tifoid. **Tujuan:** Untuk menganalisis adanya hubungan reaktivitas IgM dan IgG dengan trombositopenia pada pasien demam tifoid. **Metode Penelitian:** Ulasan dilakukan pada dua database yaitu Google Scholar dan DOAJ. Jurnal publikasi tahun 2011-2020 yang melakukan penelitian tentang pemeriksaan serologis demam tifoid untuk mendeteksi reaktivitas IgM IgG dan pemeriksaan trombosit yang digunakan sebagai pendukung diagnosis. **Hasil:** Hasil penelusuran literature yang diperoleh dari 10 jurnal yang memiliki data pemeriksaan serologis demam tifoid dengan pemeriksaan trombosit sebagai penunjang pemeriksaan menunjukkan adanya hubungan antara reaktivitas pemeriksaan IgM dan IgG dengan trombositopenia pada pasien demam tifoid. **Simpulan:** Berdasarkan hasil analisis dari beberapa sumber referensi yang didapatkan, maka diambil kesimpulan, yaitu: terdapat hubungan antara hasil reaktivitas demam tifoid IgM dan IgG dengan trombositopenia.

Kata Kunci : *Typhoid Fever, serology, IgG IgM dan Trombocytopenia*
Kepustakaan: 34 buah (2000-2020)

Keterangan :

¹⁾ Judul skripsi

²⁾ Mahasiswa Teknologi Laboratorium Medis Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾ Dosen Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

RELATIONSHIP OF IMMUNOGLOBULIN MACROGLOBULIN (IgM) AND IMMUNOGLOBULIN GAMA (IgG) WITH TROMBOCYTOPENIA IN TYPHOID FEVER DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW¹⁾

Handayani²⁾, Nazula Rahma Shafriani³⁾

ABSTRAK

Background: Typhoid fever is a disease caused by *Salmonella typhi*. The diagnosis of this disease is drawn based on clinical symptoms and investigations and laboratory tests. The typhoid fever diagnosis includes peripheral blood tests, serological examinations (Widal, Tubex, Typhidot test), culture by bacteria isolation, and molecular tests, such as Polymerase Chain Reaction (PCR). The typical immune response begins with an increase in IgM antibodies against a stimulating antigen (immunogen); this phase is followed by IgG antibodies production towards the antigen. Apart from the serological examination, platelet examination is also used to support diagnosis in typhoid cases. **Objective:** This systematic review study aims to analyze the relations between IgM and IgG reactivity with thrombocytopenia in typhoid fever patients. **Research Methods:** This review was conducted on two databases, namely Google Scholar and DOAJ, targeting the Journal of publication in 2011-2020, which researched typhoid fever serology examination to detect IgM, IgG reactivity, and thrombocytes examination used as diagnostic support. **Results:** The results of literature searches obtained from 10 journals containing serological examination data for typhoid fever with thrombocyte examination as a support for the examination suggest a relationship between the reactivity of IgM and IgG tests with thrombocytopenia in typhoid fever patients. **Conclusion:** Based on the analysis results of several reference sources obtained, is a relationship between the results of reactivity of IgM and IgG typhoid fever with thrombocytopenia.

Keywords : Typhoid Fever, Serology, IgG IgM, Trombocytopenia

References: 34 Sources (2000-2020)

Notes:

¹⁾ Thesis title

²⁾ Students of Medical Laboratory Technology of Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

³⁾ Lecturer of Medical Laboratory Technology of Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta

PENDAHULUAN

Demam tifoid merupakan penyakit infeksi sistemik yang sering terjadi di negara berkembang terutama di daerah tropis dan subtropis yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Penyakit ini dapat ditularkan melalui makanan atau minuman yang telah terkontaminasi oleh bakteri *Salmonella typhi* dan berlanjut ke saluran pencernaan, apabila bakteri berhasil mencapai usus halus dan masuk ke dalam tubuh mengakibatkan terjadinya demam tifoid (Rohman, 2010).

World Health Organization (2012), diperkirakan terdapat sekitar 17 juta kematian terjadi setiap tahun akibat penyakit ini, Asia menempati urutan tertinggi pada kasus tifoid dan terdapat 13 juta kasus terjadi setiap tahunnya. WHO memperkirakan di Indonesia terdapat 800 penderita per 100.000 penduduk setiap tahun yang ditemukan sepanjang tahun. Kasus tifoid di derita oleh anak-anak berusia 3-9 tahun, dengan angka kematian 20.000 pertahunnya sebesar 91%.

Demam tifoid adalah infeksi akut pada saluran pencernaan yang disebabkan oleh *Salmonella typhi* pada saluran pencernaan adapun faktor-faktor yang mempengaruhi diantaranya adalah daya tahan tubuh, higienitas, umur, dan jenis kelamin. Gejala klinis demam tifoid yang terdiri dari demam lebih dari 7 hari naik turun, gangguan pencernaan dan gangguan kesadaran. Penulis lain membuat kriteria demam tifoid ditandai dengan adanya demam tujuh hari atau lebih, gejala saluran pencernaan dan gangguan pada sistem saraf pusat (sakit kepala, kejang dan gangguan kesadaran)

(Soegijanto, 2002 dalam Prastowo Tri Pambudi 2017).

Diagnosis dini demam tifoid dan pemberian terapi yang tepat bermanfaat untuk mendapatkan hasil yang cepat dan optimal sehingga dapat mencegah terjadinya komplikasi, mengenai gambaran klinis penyakit sangat penting untuk membantu deteksi dini penyakit. Pada kasus demam tifoid dibutuhkan pemeriksaan dari laboratorium untuk membantu menegakkan diagnosis (Zukarnain, 2000).

Pemeriksaan laboratorium untuk mendiagnosa demam tifoid dapat dilakukan dengan melakukan pemeriksaan hematologi, salah satunya pemeriksaan trombosit. Perhitungan jumlah trombosit dapat dilakukan secara manual atau dengan alat otomatis. Menggunakan metode otomatis menjadikan pemeriksaan lebih mudah dilakukan, lebih efisien waktu, hasil yang dikeluarkan lebih tepat dan akurat dibandingkan dengan metode manual. Trombosit yang rendah pada penderita tifoid disebabkan endotoksin bakteri *Salmonella typhi* yang merangsang makrofag untuk mengeluarkan produknya yaitu sitokin (*Interleukin* dan *Tumor Necrosing Factor*) dan mediator (*histamine*, *bradikinin*, *serotin*). Produk yang dikeluarkan makrofag tersebut akan menyerang sumsum tulang. Akibat dari penyerangan sumsum tulang tersebut produksi jumlah trombosit dan tahap pematangan trombosit menjadi berkurang (menurun) yang dapat menyebabkan trombositopenia (jumlah trombosit kurang dari $150.000/\text{mm}^3$ (Soegijanto, 2012).

Pemeriksaan trombosit saja belum bisa menjamin diagnosis

tifoid. Pemeriksaan yang lebih spesifik untuk membantu diagnosa tifoid adalah deteksi kultur dan antibodi menggunakan uji widal. Namun, metode kultur tidak memiliki kecepatan, fasilitas kultur masih kurang dan terbatas di banyak wilayah. Uji widal menggunakan serum dengan teknik aglutinasi untuk diagnosa demam tifoid tidak spesifik untuk mendeteksi infeksi *Salmonella typhi*. Seiring perkembangan waktu dan teknologi dalam ilmu kesehatan diagnosa demam tifoid dapat dilakukan untuk mendeteksi antibodi IgM dan IgG, antibodi ini mempunyai makna dalam diagnosa yaitu agar dapat mengetahui fase infeksi pada penderita demam tifoid dengan menggunakan metode imunokromatografi, selain memiliki spesifitas dan sensitivitas yang tinggi, tes imunokromatografi juga tidak memerlukan peralatan khusus untuk interpretasi hasil dan lebih mudah dilakukan (Nurdin dan Julianti, 2018).

Berdasarkan data tentang jumlah kasus demam typhoid, baik dilihat dari insiden maupun jumlah kematiannya maka diagnosis dini demam typhoid sangat penting dilakukan. Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan studi literature tentang hubungan *immunoglobulin macroglobulin* (IgM) dan *immunoglobulin gama* (IgG) dengan trombositopenia pada penyakit demam tifoid. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada tenaga kesehatan,

khususnya Tenaga Laboratorium Medis agar mengetahui adanya hubungan *immunoglobulin macroglobulin* (IgM) dan *immunoglobulin gama* (IgG) dengan trombositopenia pada penyakit demam tifoid.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian *Systematic Review* yaitu penelitian yang dilakukan dengan metode sumber pengumpulan data sekunder yang berasal dari literature yang diperoleh melalui internet database seperti *Google Scholar*, DOAJ, PubMed, Portal Garuda dan lain-lain yang minimal 10 jurnal terbitan tahun 2011-2020 yang dapat di akses *fulltext* dalam format pdf tanpa batasan negara dan bahasa untuk melaporkan hasil penelitian mengenai hubungan trombosit dengan hasil reaktif IgM dan IgG tifoid.

Pengumpulan literatur dengan menggunakan *keyword* 'jumlah trombosit pasien tifoid, IgG dan IgM pasien tifoid'. Kemudian langkah selanjutnya yaitu dilakukan seleksi jurnal dengan kriteria inklusi. Jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi kemudian dianalisis.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Jurnal yang *direview* sebanyak 11 jurnal. Publikasi jurnal terlama pada tahun 2014 dan terbaru tahun 2020. Data jurnal dalam tabel 1.

Tabel 1. Matriks Sintesis Literatur IgM, IgG dan Trombosit

Peneliti	Jumlah Sampel	Hasil
Kalal <i>et al.</i> , (2016)	53 sampel reaktif tifoid	a. IgM IgG reaktif: 53 b. Trombositopenia ($<150.000/\text{mm}^3$): 26 (66,7%)
Ghosh <i>et al.</i> , (2016)	86 sampel reaktif tifoid	a. IgM IgG reaktif: 86 b. Trombositopenia ($<150.000/\text{mm}^3$): 20
Budihal (2019)	16 populasi pasien reaktif tifoid	a. IgM IgG reaktif: 16 b. Trombositopenia ($<150.000/\text{mm}^3$): 4
Qamar & Javeria (2019)	150 sampel reaktif tifoid	a. IgG IgM reaktif: 150 b. Trombosit $<10.000/\text{mm}^3$: 37,3%
Ozougwu <i>et al.</i> , (2016)	20 sampel control negative dan 20 sampel positif	a. IgG reaktif: 20 b. Trombosit $<150.000/\text{mm}^3$: 20 pasien
Adiputra & I Ketut (2014)	16 sampel reaktif	a. IgG reaktif: 16 b. Trombosit $<150.000/\text{mm}^3$ 36%
Uplaonkar <i>et al.</i> , (2017)	58 populasi sampel reaktif	a. IgG: 58 (44,61%) b. Trombositopenia: 10 (17,24)
Kunduru. K <i>et al.</i> , (2020)	162 populasi pasien trombositopenia/ 13 sampel reaktif tifoid	a. IgG reaktif: 13 b. Trombositopenia: 13
Sharanya <i>et al.</i> , (206)	100 populasi reaktif tifoid	a. IgM IgG reaktif: 70 b. Widal positif: 58
Nurdin <i>et al.</i> , (2018)	30 populasi	a. IgM reaktif: 2 (6,7%) b. IgG reaktif: (6,7%) c. IgM dan IgG reaktif: 14 (46,66%)

1. Hubungan Demam Tifoid dengan Reaktivitas IgM dan IgG

Demam tifoid merupakan penyakit yang disebabkan oleh *Salmonella typhi*. Diagnosis terhadap penyakit ini dibuat berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan laboratorium untuk penunjang diagnosis demam tifoid meliputi: pemeriksaan darah tepi, pemeriksaan serologis (uji widal, Tubex, Typhidot), kultur dengan cara isolasi kuman, dan pemeriksaan molekuler, seperti *Polimerase Chain Reaction* (PCR). Uji typhidot untuk mendeteksi IgM dan IgG pada protein membran luar *Salmonella typhi* dan juga terdapat uji widal yang digunakan sebagai pemeriksaan dini, pemeriksaan widal didasarkan pada pembentukan terhadap aglutinin

O (dari tubuh kuman) dan aglutinin H (flagella kuman), positif pada uji widal juga menandakan IgG reaktif (Murzalina, 2019).

Pemeriksaan serologi berdasarkan deteksi antibodi telah digunakan sebagai alternatif kultur darah. Deteksi terhadap IgM menunjukkan fase awal infeksi pada demam tifoid fase akut, sedangkan deteksi terhadap IgM dan IgG menunjukkan infeksi pada fase pertengahan (Nasution, 2010).

Menurut penelitian (Nurdin dan Julianti, 2018) terdapat hubungan demam tifoid dengan reaktivitas IgG dan IgM. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan terhadap 30 sampel didapatkan hasil: Gambaran antibodi IgM pada penderita demam tifoid didapatkan sebanyak dua sampel

(6,7%) menunjukkan fase awal infeksi. Gambaran antibodi IgG pada penderita demam tifoid didapatkan dua sampel (6,7%) menunjukkan infeksi yaitu infeksi ulang sebelumnya. Gambaran antibodi IgM dan IgG pada penderita demam tifoid didapatkan sebanyak 14 sampel (44,6%) menunjukkan fase tengah infeksi dan hasil negatif IgM dan IgG sebanyak 12 sampel (40%) menunjukkan tidak adanya infeksi *Salmonella typhi*. Hasil penelitian tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (Sharanya *et al*, 2016) pada penelitian tersebut juga dilakukan pemeriksaan serologi IgG IgM dan Widal. Hasil menunjukan reaktif IgG IgM pada 70 pasien dari 100 sampel, pada pemeriksaan widal didapatkan pasien positif tifoid sebanyak 58 orang dari 100 sampel. Hasil penelitian ini menunjukan adanya hubungan antara demam tifoid dengan reaktivitas IgM dan IgG.

2. Hubungan Reaktivitas IgM IgG Demam Tifoid dengan Trombositopenia

Pemeriksaan trombosit digunakan sebagai pendukung diagnosis dalam kasus tifoid. Beberapa penelitian menunjukan bahwa dalam kasus tifoid dikaitkan dengan terjadinya trombositopenia seperti yang disebutkan dalam jurnal penelitian (Kalal, *et al*, 2016). Mekanisme trombositopenia pada penyakit demam tifoid disebabkan oleh endotoksin dari bakteri *Salmonella typhi* yang merangsang produk dari makrofag untuk menyerang sum-sum tulang, hal ini mengakibatkan produksi dan tahap pematangan dari trombosit menurun (Soegijanto, 2012).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Kalal, *et al*, 2016) pemeriksaan serologi IgM dan IgG yang reaktif pada demam tifoid memiliki hubungan dengan hasil pemeriksaan jumlah trombosit. Hal ini dibuktikan dengan hasil pemeriksaan trombosit yang menunjukan bahwa sebesar 66,7% pasien reaktif demam tifoid memiliki hasil trombosit $<150.000/\text{mm}^3$ dengan hasil ini jurnal penelitian sudah menyatakan pasien mengalami trombositopenia. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh (Ghosh, *et al*, 2016) yang menunjukan hasil reaktif demam tifoid pada IgM dan IgG sebanyak 86 sampel yang sebelumnya 107 sampel tifoid diperiksa dengan kultur darah kemudian dilakukan pemeriksaan trombosit dan didapatkan hasil (20,4%) mengalami trombositopenia yaitu hasil trombosit $<150.000/\text{mm}^3$. Jurnal penelitian ini juga menunjukan hasil adanya hubungan reaktivitas IgM dan IgG demam tifoid dengan trombositopenia.

Hasil penelitian yang sama juga ditunjukan oleh penelitian (Bidihal, 2019) yang melakukan uji serologi IgM dan IgG demam tifoid pada 16 pasien didapatkan hasil reaktif dan juga melakukan pemeriksaan trombosit, didapatkan hasil trombositopenia pada empat pasien yaitu: dua pasien dengan hasil trombosit $100.000/\text{mm}^3$ dan $150.000/\text{mm}^3$, satu pasien $50.000/\text{mm}^3$ dan satu pasien lainnya $<50.000/\text{mm}^3$. Hasil tersebut menggambarkan bahwa ada hubungan antara hasil IgM dan IgG demam tifoid yang reaktif dengan trombositopenia. Qamar dan Javeria (2013) mengungkapkan hal yang sama

bahwa pemeriksaan IgM dan IgG yang reaktif pada demam tifoid ada hubungannya dengan trombositopenia peneliti melakukan penelitian dengan 150 pasien dengan diagnosis demam Tifoid yang dikonfirmasi dengan menggunakan tes widal atau tes typhidot terdaftar dalam penelitian ini. Hasil yang didapatkan sebanyak 150 pasien terkonfirmasi memiliki hasil reaktif IgM IgG begitu juga dengan tes widal, sedangkan pada pemeriksaan trombosit didapatkan hasil 37,3% pasien dengan trombositopenia yaitu memiliki nilai trombosit $<10.000/\text{mm}^3$.

Hasil yang sama dilakukan oleh (Uplaonkar, *et al*, 2017) dari populasi sebanyak 130 kasus suspek demam tifoid didapatkan hasil serologi dengan pemeriksaan widal positif sebanyak 58 (44,61%) kemudian dilakukan pemeriksaan trombosit, ditemui sebanyak 10 (17,24%) pasien mengalami trombositopenia $<150.000/\text{mm}^3$. Hasil ini menunjukkan adanya hubungan antara reaktivitas IgG dengan trombositopenia pada pasien demam tifoid.

Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian milik (Kuduru, *et al*) yakni sebanyak 162 sampel pasien dengan hasil pemeriksaan trombosit $<150.000/\text{mm}^3$ (trombositopenia) yang memiliki gejala klinis demam dilakukan pemeriksaan serologi widal dan didapatkan hasil positif sebanyak 13 pasien. Hasil ini juga membuktikan bahwa adanya hubungan antara demam tifoid dengan trombositopenia.

Hasil dari (Adiputra1 dan I Ketut, 2014) memiliki hasil penelitian yang sama juga yakni hasil

pemeriksaan IgG menggunakan tes widal memiliki hasil positif 25 pasien dari 50 populasi dan memiliki hasil IgM yang dilakukan dengan menggunakan tubex memiliki 15 pasien positif, disusul dengan pemeriksaan trombosit sebanyak (36%) 18 pasien yang memiliki hasil trombosit $<150.000/\text{mm}^3$ (trombositopenia). Hasil tersebut menunjukkan adanya hubungan dari IgM IgG dengan trombositopenia pada pasien demam tifoid.

Hasil dari (Ozougwu *et al*, 2016) memiliki hasil yang berbeda yakni dari 40 sampel didapatkan 20 hasil positif pemeriksaan serologi yang menggunakan widal (IgG) dengan menunjukkan hanya terjadi penurunan pada pemeriksaan trombosit yang signifikan tetapi hasil belum sampai menunjukkan pasien dalam keadaan trombositopenia yakni memiliki hasil dengan rentang $154.000/\text{mm}^3$ - $255.000/\text{mm}^3$.

Berdasarkan hasil jurnal yang telah dianalisis didapatkan hasil adanya hubungan antara pasien demam tifoid yang dimana hasil pemeriksaan serologi menunjukkan reaktif IgG dan IgM dengan hasil trombosit dibawah nilai normal yaitu $<150.000/\text{mm}^3$ (trombositopenia). Hasil ini sesuai dengan jurnal Shilpa, *et al*, (2017), Ozougwu *et al*, (2016) dan Kundur, *et al* (2020) yang menjelaskan bahwa trombosit pada pasien dengan hasil serologi reaktif demam tifoid mengalami penurunan yang signifikan bahkan mengalami trombositopenia.

Faktor yang mempengaruhi perbedaan hasil pemeriksaan jumlah trombosit menurut Soegijanto (2005) diantaranya ialah kekebalan tubuh yang berbeda, lama sakit, adanya

penyakit lain yang menyertai, asupan nutrisi yang berbeda dan pemberian antibiotika. Faktor lain juga dapat disebabkan dalam proses pre analitik yang sering terjadi trombosit menggumpal karena proses homogenisasi yang tidak baik, hal ini dapat menyebabkan trombositopenia palsu.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis dari beberapa sumber referensi yang didapatkan, maka dapat diambil kesimpulan, yaitu: “terdapat hubungan antara hasil reaktivitas demam tifoid IgM dan IgG dengan trombositopenia”.

DAFTAR PUSTAKA

- Abro, A. H., Abdou, A. M., Gangwani, J. L., Ustadi, A. M., Younis, N. J., & Hussaini, H. S. (2009). Hematological and biochemical changes in typhoid fever. *Pak J Med Sci*, 25(2), 166-71.
- Dantes, N. (2012). Metode Penelitian, Yogyakarta; CV. Andi Offset.
- Ghosh, T., Konar, M. C., Sil, A., Kumar, P., Datta, A. K., & Middya, S. (2016) A Hospital Based Cross-Sectional Study on Enteric Fever–Evolving Clinical Features, Basic Laboratory Parameters And Serological Profiles.
- Hanna, H., Tyasrini, E., & Ratnawati, H. (2005) Pengaruh PH Terhadap Pertumbuhan Salmonella Typhi in Vitro. *Maranatha Journal of Medicine and Health*, 5(1), 148506.
- Hassan, R, H Alatas. (2007). *Ilmu Kesehatan anak*. Jakarta: Penerbit Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK-UI.
- Hardjoeno. (2008). *Clinicalpathology And Medical Laboratory*.9(2), 109-111.
- I Adiputra K. G. T , I Ketut Agus. S. (2017). Karakteristik Klinis Pasien Demam Tifoid Di Rsup Sanglah Periode Waktu Juli 2013 – Juli 2014. *E-Jurnal Medika*, 6(11), 98-102.
- Inawati. (2011). *Demam Tifoid*. Departemen Patologi Anatomi FK Universitas Wijaya Kusuma: Surabaya.
- Kalal, B. S., Puranik, P., Nagaraj, S., Rego, S., & Shet, A. (2016). Scrub typhus and spotted fever among hospitalised children in South India: Clinical profile and serological epidemiology. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 3(34), 293-8.
- Kosasih,E.N & Kosasih, A.N. (2008). *Tafsiran Hasil Pemeriksaan Labooratorium Klinik Edisi 2*: Karisma Publishing Grup.
- Kresno, S. B. (2001). Imunologi: Diagnosis dan prosedur laboratorium, edisi keempat. *Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta*, 341.
- Kunduru. K. V, Narender Boggula, Vasudha Bakshi, Sadhana Kanukuntla 4. (2020). Clinical Assessment On Severity And Prevalence Of Thrombocytopenia. *Journal For Innovative Development In Pharmaceutical And Technical Science (Jidpts)*, 3(6), 11-17.
- Murzalina, C. (2019). Pemeriksaan Laboratorium untuk Penunjang Diagnostik Demam Tifoid.

- Jurnal Kesehatan Ceadum*, 1(3), 61-68.
- Nasronudin. (2011). *Penyakit Infeksi di Indonesia Solusi Kini dan Mendatang edisi.2*: Surabaya.
- Nasution EA. (2010). Berbagai Pemeriksaan Diagnosis Demam Tifoid. *Informasi Laboratorium*, 3(3), 1-5.
- Nelwan. (2012). Tata Laksana Terkini Demam Tifoid. *Continuing Medical Education*. 39(4), 247-250.
- Nischita Budihal. (2019). Hematological parameters in fever evaluation - A prospective study. *International Journal of Clinical and Diagnostic Pathology*, 2(2), 99-102.
- Notoadmodjo, S. (2002). *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Nurdin dan Andi Tendry Julianti. (2018). Deteksi Imunoglobulin Miu (IgM) dan Imunoglobulin Gamma (IgG) Pada Penderita Demam Tifoid. *Jurnal Media Analis Kesehatan*, Vol.9, No 2, 107-112.
- Ozougwu, J. C., Obiukwu, C. E., Obimba, K. C., Elom, M. O., & Usanga, V. U. (2016). Haematological changes associated with male and female typhoid fever patients. *Int. J. Res. Pharm. Biosci*, 3(6), 21-26.
- Ridha, N. (2017). Proses Penelitian, Masalah, Variabel dan Paradigma Penelitian. *Hikmah*, 14(1), 62-70.
- Riswanto. (2013). *Pemeriksaan Laboratorium Hematologi*. Yogyakarta: Alfamedia & Kanal Medika, 1-6, 41-42, 72-80, 107-113.
- Rohman. (2010). *Distribusi Penderita Demam Tifoid Menurut Umur dan Gejala (Studi Kasus di RSI Roemani)*. Retrieved from Prosiding Seminar Nasional Unimus: <http://jurnal.unimus.ac.id>.
- Sadikin, M. (2014). *Biokimia Darah*. Jakarta: Widya Medika.
- Soegijanto, S. (2005). *Ilmu Penyakit Anak Diagnosis dan Penatalaksanaan*. Salemba Medika. Jakarta.
- Soegijanto, S. (2002). *Ilmu Penyakit Dalam, Diagnosa dan Penatalaksanaan*, Edisi I, 1-39. Salemba Medika. Jakarta.
- Soegijanto, S. (2005). *Ilmu penyakit anak diagnosa dan penatalaksanaan*. Jakarta: Salemba Medika.
- Uplaonkar, S. V., Kauser, S. H., & Tengli, M. B. (2017). Haematological profile in typhoid fever. *Indian Journal of Pathology and Oncology*, 4(2), 263-265.
- WHO. (2012). *Risk Factor*. Available from : <http://www.who.int/risk/factors.pdf>
- Wibawati, R., Sudiwati, N. L. P. E., & Maemunah, N. (2017). Gambaran Klinis Penderita Demam Tifoid di Ruang Anak Rumah Sakit Umum Daerah Kotabaru. *Nursing News: Jurnal Ilmiah Keperawatan*, 2(2).
- Widoyono. (2008). *Penyakit Tropis Epidemiologi, Penularan, Pencegahan, dan Pemberantasannya*. Jakarta: Erlangga.
- Widoyono. (2011). *Penyakit Tropis Epidemiologi, Penularan,*

Pencegahan dan pemberantasannya Edisi 2.
Jakarta: Erlangga.

Zulkarnain I. (2000) *Diagnosis Demam Tifoid*. In: Zulkarnain I, Editors. Buku panduan dan diskusi demam tifoid. Jakarta: Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam. FKUI, 6-12.



unisa
Universitas 'Aisyiyah Yogyakarta